

⑫ 公開特許公報(A)

平2-288856

⑤ Int. Cl. ³C 07 D 209/08
A 61 K 31/34
31/36

識別記号

AED

庁内整理番号

7375-4C

7475-4C※

⑬ 公開 平成2年(1990)11月28日

審査請求 未請求 請求項の数 22 (全 14 頁)

⑭ 発明の名称 5-リボキシゲナーゼ阻害剤としての置換インドール、ベンゾフランおよびベンゾチオフェン誘導体

⑯ 特 願 平2-143

⑰ 出 願 平2(1990)1月5日

優先権主張 ⑱ 1989年1月5日 ⑲ 米国(US) ⑳ 293,522

㉑ 発 明 者 ダグラス・ガイ・バツ アメリカ合衆国デラウェア州(19803) ウイルミントン、
ト ロツキンガムドライブ117

㉒ 出 願 人 イー・アイ・デュボ アメリカ合衆国デラウェア州ウイルミントン、マーケツト
ン・ド・ネモアース・ ストリート 1007
アンド・コンパニー

㉓ 代 理 人 弁理士 高木 千嘉 外2名
最終頁に続く

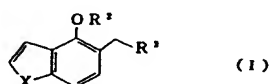
明 細 書

1. 発明の名称

5-リボキシゲナーゼ阻害剤としての置換
インドール、ベンゾフランおよびベンゾチ
オフェン誘導体

2. 特許請求の範囲

1) 次の式:



(式中、XはO、SまたはNR¹であり;

R¹はH、炭素原子1~4個のアルキルまたはベンジルであり;

R²はHまたはC(=O)R⁴であり;

R³はビリジル、3,4-メチレンジオキシフエニル、O、S、NまたはNR⁴から独立して選択されるヘテロ原子1または2個を有する5員芳香族ヘテロ環ただし2つのヘテロ原子

が存在する場合は1つはNでなければならない、そして1つのみ存在する場合はそれはNではないもの; またはF、Cl、Br、炭素原子1~4個のアルキル、炭素原子1~4個のアルコキシ、炭素原子1~4個のチオアルキル、炭素原子1~4個のアルキルスルホニルおよびNR⁴R⁵から夫々選択される基1~3個で場合により置換されているフェニルであり;

R⁴は炭素原子1~4個のアルキルまたはアルコキシであり;

R⁴およびR⁵は独立してHまたは炭素原子1~4個のアルキルであるか、または一緒になって-(CH₂)₄-を示し; そして、

R⁴はHまたは炭素原子1~4個のアルキルである)

の化合物。

2) XがNR¹である請求項1記載の化合物。

3) R¹がフェニルである請求項1記載の化合

物。

4) R^2 がHまたは $\begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ -\text{CCH}_3 \end{array}$ である請求項1記載の化合物。

5) Xが NR^1 であり R^2 がフェニルであり、そして R^2 がHまたは $\begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ -\text{CCH}_3 \end{array}$ である請求項1記載の化合物。

6) 1-メチル-4-ヒドロキシ-5-フェニルメチルインドールである請求項1記載の化合物。

7) 1-メチル-4-アセトキシ-5-フェニルメチルインドールである請求項1記載の化合物。

8) 本質的に、薬学的に許容される担体および5-リボキシゲナーゼ阻害量の請求項1記載の化合物よりなる薬学的組成物。

9) 本質的に、薬学的に許容される担体および

-3-

投与することを包含する哺乳類における5-リボキシゲナーゼの阻害方法。

16) 請求項2記載の化合物の有効量を哺乳類に投与することを包含する哺乳類における5-リボキシゲナーゼの阻害方法。

17) 請求項3記載の化合物の有効量を哺乳類に投与することを包含する哺乳類における5-リボキシゲナーゼの阻害方法。

18) 請求項4記載の化合物の有効量を哺乳類に投与することを包含する哺乳類における5-リボキシゲナーゼの阻害方法。

19) 請求項5記載の化合物の有効量を哺乳類に投与することを包含する哺乳類における5-リボキシゲナーゼの阻害方法。

20) 請求項6記載の化合物の有効量を哺乳類に投与することを包含する哺乳類における5-リボキシゲナーゼの阻害方法。

21) 請求項7記載の化合物の有効量を哺乳類に

5-リボキシゲナーゼ阻害量の請求項2記載の化合物よりなる薬学的組成物。

10) 本質的に、薬学的に許容される担体および5-リボキシゲナーゼ阻害量の請求項3記載の化合物よりなる薬学的組成物。

11) 本質的に、薬学的に許容される担体および5-リボキシゲナーゼ阻害量の請求項4記載の化合物よりなる薬学的組成物。

12) 本質的に、薬学的に許容される担体および5-リボキシゲナーゼ阻害量の請求項5記載の化合物よりなる薬学的組成物。

13) 本質的に、薬学的に許容される担体および5-リボキシゲナーゼ阻害量の請求項6記載の化合物よりなる薬学的組成物。

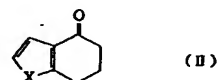
14) 本質的に、薬学的に許容される担体および5-リボキシゲナーゼ阻害量の請求項7記載の化合物よりなる薬学的組成物。

15) 請求項1記載の化合物の有効量を哺乳類に

-4-

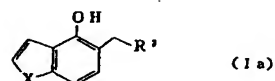
投与することを包含する哺乳類における5-リボキシゲナーゼの阻害方法。

22)(a) 式:



〔式中XはO、Sまたは NR^1 であり R^1 はHではないもの〕の化合物を、溶液中で塩基の存在下に式 $R^2\text{CHO}$ 〔ただし R^2 は請求項1で定義したもの〕のアルデヒドと反応させ、そして、

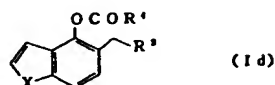
(b) 得られた化合物を酸性化して式:



の化合物とし、そして場合により、

(c) 工程(b)で得られた化合物を、式 $R^2\text{COCl}$ の酸クロリドまたは式 $(R^2\text{CO})_2\text{O}$ の無水物

(ただしR'は請求項1で定義したもの)と
反応させて、式:



の化合物とすること、

よりなる請求項1記載の化合物の製造方法。

3.発明の詳細な説明

本発明は、置換インドール、ベンゾフランおよびベンゾチオフェン誘導体、それらの製造方法、それらを含む薬学的組成物および5-リボキシゲナーゼ阻害剤としてのそれらの使用方法に関する。

ロイコトリエンは多くの生物活性を有する酸化された多不飽和脂肪酸である。これらは酵素5-リボキシゲナーゼによりアラキドン酸から生合成され、これにより不安定なエポキシド中間体ロイコトリエンA₄(LTA₄)が形成される。こ

の中間体がさらに酵素作用を受けて2つの一般的種類のロイコトリエンが形成される。第1の種類のロイコトリエンB₄(LTB₄)と称される。これらの化合物は多形核白血球のような炎症性細胞に対して走化性を示し、炎症性細胞の脱顆粒および凝集を誘発する。これらはまた血管の透過性を増大させ、これにより浮腫の形成をもたらす。2番目の種類のロイコトリエンであるLTC₄、LTD₄およびLTE₄は、LTA₄から、エポキシドへのグルタチオンの添加、そしてさらに、ペプチド部分の代謝性の変化により形成される。これらの化合物はアナフィラキシーの遅延反応物質の主成分であり、急速な過敏性反応に関与している。これらはとりわけ、平滑筋の収縮、粘液分泌の増加、および血管透過性の増大を起こすことができる。多くの文献がロイコトリエンの生合成および生物活性を論じている。それらの例としては、Ford-Hutchinsonの「ISI Atlas

-7-

of Science: Pharmacology」, (1987) 1, 25; Parkerの「Ann. Rev. Immunol.」, (1987), 5, 65; Needleman等の「Ann. Rev. Biochem.」(1986), 55, 69; Siroisの「Advan. Lipid Res.」(1985), 21, 79; および Kulkarniと Paraleの「Drugs of Today」(1985), 21, 329が挙げられる。

多くの生物学的作用を有しているため、ロイコトリエンは多くの炎症性疾患の病理に関与している(Bray, 「Agent Actions」, (1986), 19, 87および前記した文献)。これらの疾患には乾癬、接触性皮膚炎および他の皮膚疾患(Greaves, 「Leukotrienes: Their Biological Significance」, P. J. Piper, ed; Raven(1986), pl75; Kragballeおよび Voorheesの「Acta Dermatovenereol」, (1985), suppl 120, 12)、喘息およびアレルギー(Lewisおよび Robin, 「J. Allergy Clin Immunol.」, (1985), 76, 259)、炎症性内臓疾患、眼炎症、関節炎、心筋虚血および循環

-8-

器ショック(Lefer, 「ISI Atlas of Science: Pharmacology」, (1988) 2, 109)が包含される。ロイコトリエンの生合成を効果的に抑制する治療薬は、これらの疾患やロイコトリエンが関与する他の炎症性疾患の治療において有効なはずである(例えば、TaylorとClarkeの「Trends Pharmacol. Sci」, (1986), 7, 100; および Nassicot等の「Prostaglandins」, (1986), 32, 481を参照)。

4-(ヒドロキシまたはアシルオキシ)-5-置換インドール、-ベンゾフランおよび-ベンゾチオフェン、ただし5-置換基がメチル、アミノメチル、フェニルまたは他の炭素を介して結合した置換基であるようなものは、化学文献において知られている。これらの文献の例は、Woodyの「J. Chem. Soc. Perkin Trans. I」, (1984), 1333; El-Rayyesおよび Al-Salmanの「J. Prakt. Chem.」(1976) 318, 816; Seemann等の

「Helv.Chim.Acta.」.(1971).54,2411;Remers等の「J.Org.Chem.」.(1971).36,1232;Troxler等の「Helv.Chim.Acta.」.(1963).51,1203;英国特許1,211,030号および日本国特許公開公報81,103,160(「Chem.Abs.」.1982.96:6740v)である。

SuehiroとEimura(「Bull.Chem.Soc.Japan」(1969).42,737)は、5-オキソ-2-メチル-4,4-ビス(フェニルメチル)-3-エトキシカルボニル-4,5-ジヒドロインドールのジエノン-フェノール転位を行ない、次に、さらに化学変換反応を行なうことにより形成した、化学物質としての、2-メチル-4-ヒドロキシ-5,6-ビス(フェニルメチル)インドールを開示している。

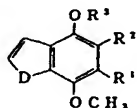
前記した参考文献はいずれも、ロイコトリエン生合成抑制剤または抗炎症剤としてのこのような化合物の活性を開示していない。

-11-

ゾールまたは5-テトラゾリルアミノカルボニル置換基を担持している3-置換ベンゾフランおよびベンゾチオフェンを開示している。これらの化合物は抗アレルギー剤および抗炎症剤として特許請求されている。

欧州特許出願200,443号はリボキシゲナーゼ阻害剤、ロイコトリエン生合成抑制剤および抗炎症剤として3-メチル-4-ヒドロキシ-5-プロビル-7-ハローベンゾフラン-2-カルボキシレート誘導体を開示している。

米国特許4,737,519号は、構造式：



(式中Dは(CH=CH)、NCH₃、SまたはOであり；R¹およびR²は水素、アルキル、アルケニル、および場合により置換されたフェニルであり；そしてR³は水素、アセチル、アミノアシル、置換

欧州特許出願146,243号は2-置換基がカルボニル含有官能基であるか、またはこれを含むような、2-置換ベンゾチオフェンおよびベンゾフランを開示している。これらの化合物は5-リボキシゲナーゼ阻害剤および/またはロイコトリエン生合成抑制剤として特許請求されている。

欧州特許出願160,408号はリボキシゲナーゼ阻害剤として3-オキシ-置換-ベンゾチオフェン-2-カルボキシアミドを開示している。

欧州特許出願165,810号は、ロイコトリエン生合成抑制剤として3-置換ベンゾチオフェンおよびベンゾフランを開示している。

欧州特許出願166,591号はロイコトリエン生合成抑制剤および抗炎症剤として1-ベンジル-2-カルボキシアシルインドール誘導体を開示している。

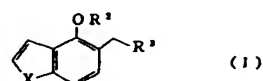
欧州特許出願187,487号は2位に5-テトラ

-12-

ベンゾイルまたは他の置換アシルである。但し多くのただし書きを条件としている]の置換ナフタレン、インドール、ベンゾフランおよびベンゾチオフェンを開示している。これらの化合物は深静脈血栓症および呼吸器系の粘液分泌亢進の治療に有用であると示されている。これらはまたロイコトリエン生産および/または5-リボキシゲナーゼを抑制すると報告されている。

上記した参考文献はいずれも、本発明の化合物を開示しておらず、また、このような化合物が5-リボキシゲナーゼ阻害作用を有するかまたは抗炎症剤になり得ることを示唆していない。

本発明によれば、式：



(1)

(式中、XはO、SまたはNR¹であり；

R¹はH、炭素原子1～4個のアルキルまたはベンジルであり；

R²はHまたはC(=O)R⁴であり；

R³はピリジル、3,4-メチレンジオキシフェニル、O、S、NまたはNR⁴から独立して選択されるヘテロ原子1または2個を有する5員芳香族ヘテロ環ただし2つのヘテロ原子が存在する場合は1つはNでなければならず、そして1つのみ存在する場合はそれはNではないもの；またはF、Cl、Br、炭素原子1～4個のアルキル、炭素原子1～4個のアルコキシ、炭素原子1～4個のチオアルキル、炭素原子1～4個のアルキルスルホニルおよびNR⁴R⁵から夫々選択される基1～3個で場合により置換されているフェニルであり；

R⁴は炭素原子1～4個のアルキルまたはアルコキシであり；

-15-

特に好ましい化合物は、下記：

- a) 1-メチル-4-ヒドロキシ-5-フェニルメチルインドール
- b) 1-メチル-4-アセトキシ-5-フェニルメチルインドール

である。

合 成

本発明の化合物の製造を以下に記述し、そして実施例1～4で説明する。

R²がHであり、XがO、SまたはNR¹(ただしR¹は水素ではない)であるような式(I)の化合物に相当する式(Ia)の化合物はスキームAに示した方法を用いて合成してよい。t-ブタノールのような溶媒中、カリウムt-ブトキシドのような強塩基の存在下芳香族アルデヒドR³CHOで、4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン(II、X=O)、4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチオフエン(II、

R¹およびR²は独立してHまたは炭素原子1～4個のアルキルであるか、または一緒になって-(CH₂)₄-を示し；そして、

R³はHまたは炭素原子1～4個のアルキルである)

の化合物が提供される。

また式(I)の化合物を含有する薬学的組成物および、5-リボキシゲナーゼ阻害剤および抗炎症剤としての式(I)の化合物の使用方法も提供される。

さらにまた、後述するような式(I)の化合物の製造方法も提供される。

好ましい化合物は、式(I)において、下記条件：

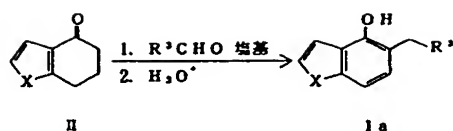
- (a) XはNR¹であり；および/または
- (b) R³はフェニルであり；および/または
- (c) R²はHまたはC(=O)CH₃、であるような化合物である。

-16-

X=S)または4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール(II、X=NR¹)を処理し、次に、形成された陰イオンをプロトン性の酸で処理してプロトン化することにより所望の生成物を得る。反応は室温～反応溶媒沸点の温度で行なう。

出発物質である環状ケトン(II)は化学文献により知られている。例えば、4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフランおよび4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドールはWatsunotoとWatanabe(「Heterocycles」、(1984),22,2313)の方法で製造され、そして、FieserとKennelly(「J. Am. Chem. Soc.」,(1935),57,1611)は4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチオフエン(IIc)の製造を報告している。置換ベンズアルデヒドは市販のものでよく、または、化学文献で良く知られている多くの方法のいずれかを用いて合成してもよい。

スキーム A



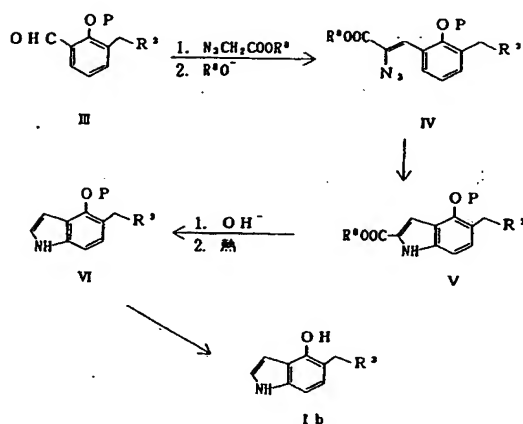
式(I a)の化合物の調製は実施例1で説明する。

XがNHであり、R³がHであるような式(I)の化合物に相当する式(I b)の化合物は、スキームBに示す方法を用いて調製してよい。Henn、Hickey、WoodyおよびRees (「J. Chem. Soc. Perkin Trans I」, (1984), 2189)の方法を用いて、OPがベンジルエーテルまたはメチルエーテルのような保護ヒドロキシルであるような、置換ベンズアルデヒド(III)をエチルアジドアセテートのナトリウム塩のような、アルキルアジドアセテートのアルカリ金属塩で処理する。この反応は好ましくは-20℃~0℃の温度でエタノール

-19-

なうことにより達成されうる。

スキーム B



この方法による式(I b)の化合物の合成は実施例2で説明する。

XがNR¹でありR¹がHではなく、そしてR³がHであるような式(I)の化合物に相当する式(I c)の化合物はスキームCのようにして製造

-21-

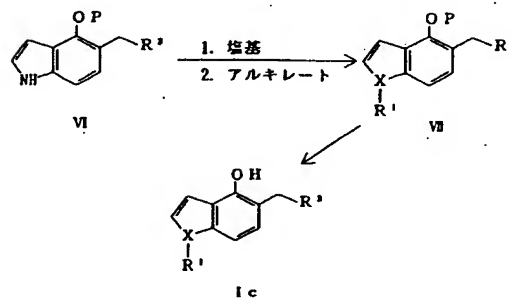
のような適当な溶媒中で行なう。得られた置換アジド桂皮酸エステル(IV)を、トルエンまたはキシレンのような溶媒中、約100℃~150℃の温度まで加熱して(V)を得る。式(III)の置換ベンズアルデヒドは化学文献で良く知られた標準的な合成法を用いて製造してよい。

(V)のエステルは水性の酸または塩基を用いた処理のような、標準的な反応条件を用いてけん化し、相当するカルボン酸を得る。次に標準的な方法を用いてカルボン酸を脱カルボキシル化し、保護された化合物(VI)を得る。そのような方法の1つは金属銅のような触媒とともにキノリンのような溶媒中で酸を加熱することを包含する。次に適切な知られた方法を用いて保護基の除去を行ない(I b)を得る。例えば、ベンジルエーテル保護基の除去は、不活性炭素支持体上のパラジウム金属のような触媒の存在下、エタノールのような適当な溶媒中で水素化を行

-20-

しうる。スキームBに示したようにして製造されうる式(VI)の中間体を、水素化ナトリウムまたはナトリウムアルコキシドのような塩基で処理し、次にハロゲン化アルキルまたはスルホン酸アルキルエステルのようなアルキル化剤R¹Yで処理する。これらの反応はアルコールまたはテトラヒドロフランのような溶媒中に行ない、そして一般的には、約0℃~溶媒沸点の温度で行なう。次に、前記したように保護基を除去する。この方法は実施例3で説明する。

スキーム C



-22-

スキーム D



本発明の化合物の調製は実施例 1～4 において、さらに詳しく説明する。これらの実施例においては、全ての温度はセ氏である。全ての反応は乾燥窒素雰囲気下で行なった。減圧下の濃縮操作は水流アスピレーターを用いながらロータリーエボレーターで行なった。フラツシクロマトグラフィーについては、Still, KahnおよびMitra (「J. Org. Chem」, (1978), 43, 2923)の記載した中圧カラムクロマトグラフィー法を参照した。クロマトグラフィー用溶離剤として用いた混合溶媒の組成は、体積パーセントで示した。核磁気共鳴(NMR)スペクトルは磁場強度 200mHzで得たものであり、NMRデータの略号は、s = 一重線、d = 二重線、t = 三重線、q = 四

-23-

重線、m = 多重線、CDCl₃ = 重水素クロロホルム溶媒、DMSO-d₆ = 重水素-ジメチルスルホキシド溶媒とした。NMRのピーク位置は内部標準物質テトラメチルシランからの低磁場ppm値として表わした。赤外スペクトルは薄膜(純粋)または鉱油中細密粉砕懸濁液(混合物)として測定し、データはcm⁻¹のピーク位置として表示した。質量スペクトルの略号は、CI = メタン化学イオン化とし、データは親イオンの質量に対する比電荷として示した。

実施例 1

1-メチル-4-ヒドロキシ-5-フェニルメチルインドール(式(I); X = NCH₃, R³ = H, R⁴ = フェニル)の製造

ヒ-ブタノール(250ml)中の1-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインドール(MatsumotoとWatanabe, 「Heterocycles」, (1984), 22, 2313; 9.8g, 0.066モル)およびヘ

-25-

-729-

ンズアルデヒド(7.0g, 0.066モル)の溶液をカリウム-ヒ-ブトキシド(14.7g, 0.13モル)で処理し、還流下に加熱した。18時間後、混合物を室温まで冷却し、1N塩酸で酸性化した。ヒ-ブタノールの大部分を減圧下に除去し、残存物をジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、減圧下に濃縮した。油状の残存物を、ヘキサン中20%酢酸エチルを用いてフラツシクロマトグラフィーに付し、淡黄色固体(9.3g, 59%)を得た。この物質をヘキサン/1-クロロブタンより再結晶させて白色針状結晶を得た。融点75~77℃。NMR(CDCl₃) 7.23(m, 5H), 7.02(d, J=7Hz, 1H), 6.95(d, J=3Hz, 1H), 6.88(d, J=7Hz, 1H), 6.43(d, J=3Hz, 1H), 4.86(s, 1H), 4.10(s, 2H), 3.72(s, 3H); IR(nu11) 3340; 質量スペクトル: (CI) 238 元素分析値: C₁₆H₁₅NO

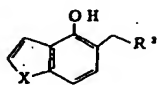
-26-

理論値: C 80.97 H 6.37 N 5.90

実測値: C 80.78 H 6.32 N 5.81

実施例 1 の方法を用いて製造される代表的な化合物を表 1 に示す。

表 1



実施例	X	R ³	収率(%)	融点(°C)
1a	NCH ₃	Ph	59	76-77°
1b	S	Ph	19	82-83°
1c	O	Ph	10	84-86°
1d	NCH ₃ Ph	Ph	74	112-113°
1e	NCH ₃	4-CH ₃ O-Ph	66	101-103°
1f	NCH ₃	3,4-(CH ₃ O) ₂ -Ph	66	117-119°
1g	NCH ₃	3,4-(OCH ₃ O)-Ph	36	133-135°
1h	NCH ₃	3-ピリジル	9	201-203°
1i	NCH ₃	4-CH ₃ -Ph	25	104-106°
1j	NCH ₃	4-F-Ph	6	95-96°
1k	NCH ₃	4-Cl-Ph		
1l	NCH ₃	3,4-Cl ₂ -Ph		
1m	NCH ₃	3,4-F ₂ -Ph		
1n	NCH ₃	4-CH ₃ S-Ph		
1o	NCH ₃	4-(CH ₃ SO ₂)-Ph		
1p	NCH ₃	4-(CH ₃) ₂ N-Ph		
1q	NCH ₃	2-チエニル	56	油状物

Ph = フェニル

-27-

で処理した。室温に冷却した後、混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。残存物の蒸留(170~185°C、0.1 torr)により、収率71%で、淡黄色粘稠油状物として標題化合物を得た。

NMR(CDCl₃) 10.3(s, 1H)、7.8-7.1(m, 13H)、4.9(s, 2H)、4.05(s, 2H)

パート B

エチル 2-アジド-2'-ベンジルオキシ-3'-フェニルメチルシンナメート

テトラヒドロフラン(40ml)中エチルアジドアセテート(54.0g、0.42モル)およびパート A の生成物(35.8g、0.118モル)の溶液を、-5°C ~ 0°C に保持したエタノール(300ml)中ナトリウム(11.7g)の撹拌溶液に滴下して添加した。添加が終了した時点で冷溶液を2時間撹拌し、次に室温に戻した。混合物を水2000mlに注ぎ込

実施例 2

4-ヒドロキシ-5-フェニルメチルインドール(式(I); X = NH、R² = H、R³ = フェニル)の製造

パート A

2-フェニルメトキシ-3-フェニルメチルベンズアルデヒド

Tramposch, Kung および Blau(「J. Med. Chem.」, (1983), 26, 121)の方法を用いて、2-ヒドロキシフェニルメタンを収率56%で3-(フェニルメチル)サリチルアルデヒドに変換した。NMR(CDCl₃) 11.35(s, 1H)、9.35(s, 1H)、7.45-6.85(m, 8H)、4.00(s, 2H); 質量スペクトル(CI) 213

このヒドロキシアルデヒド(31.3g、0.147モル)を、一夜100°Cで、N,N-ジメチルホルムアミド(180ml)中ベンジルブロミド(25.2g、0.147モル)および炭酸カリウム(22.1g、0.16モル)

-28-

み、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。残存物をトルエンを用いてクロマトグラフィーに付し、油状物として標題化合物(35.0g、72%)を得た。

NMR(CDCl₃) 8.2-8.0(m, 1H)、7.5-7.3(m, 5H)、7.3-7.0(m, 8H)、4.7(s, 2H)、4.3(q, 2H)、4.1(s, 2H)、1.3(t, 3H); 質量スペクトル(CI) 414

パート C

2-エトキシカルボニル-4-ベンジルオキシ-5-フェニルメチルインドール

キシレン(400ml)中パート B の生成物(35.0g、0.08モル)の溶液を沸騰キシレン100mlに滴下して添加した。3時間後、反応液を室温に冷却し、溶媒を減圧下に除去した。残存物をトルエンから再結晶させて淡黄色結晶として標題化合物(22.5g、7.3%)を得た。融点129~131°C。NMR(CDCl₃) 8.9(ブロード s, 1H)、7.6-7.1(m, 13

H)、5.2(s, 2H)、4.4(q, 2H)、4.1(s, 2H)、1.4(t, 3H); 質量スペクトル(CI)386

パート D

4-ベンジルオキシ-5-フェニルメチルインドール-1-カルボン酸

水酸化ナトリウムの1M水溶液(2mL)をメタノール(100mL)中パートCの生成物(4.0g、0.01モル)の懸濁液に滴下して添加した。添加が終了した後に、混合物を18時間50℃に加熱し、次に室温まで戻した。混合物を減圧下に濃縮し、残存物を熱水500mL中のスラリーとし、1N塩酸でpH1.0に調整した。水溶液を塩化メチレンで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。n-ブチルクロリドおよび少量のメタノールから残存物を再結晶させて綿花状の白色結晶として標題化合物(3.02g、84.6%)を得た。融点181~183℃

-31-

が、これは放置すると固化した。1-クロロブタン/ヘキサンから再結晶させて綿花状白色結晶として標題化合物(3.5g、36%)を得た。融点104~106℃

NMR(CDCl₃)8.75(ブロードs, 1H)、7.5-7.1(m, 12H)、7.0(d, 1H)、6.65(m, 1H)、5.2(s, 1H)、4.1(s, 1H); 質量スペクトル(CI)314

パート F

4-ヒドロキシ-5-フェニルメチルインドール

10% Pd/C(0.25g) およびパートEの生成物(1.7g、0.0054モル)を含有するエタノール(50mL)の溶液を18時間45psi(3.1×10⁵Pa)の水素ゲージ圧下で水素化した。溶液をセライトで濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残存物を1-クロロブタンから白色針状物(1.0g、84%)として再結晶させた。融点132~134℃
NMR(DMSO)10.85(ブロードs, 1H)、8.95(ブロードs, 1H)、7.25-6.6(m, 9H)、3.95(s, 2H); 質量スペクトル(CI)224

NMR(DMSO)11.8(ブロードs, 1H)、7.5-7.0(m, 13H)、5.2(s, 2H)、3.95(s, 2H); 質量スペクトル(CI)358

パート E

4-ヒドロキシ-5-フェニルメチルインドール

パートDの生成物(11.0g、0.035モル)、青銅(2.2g)および新しく蒸留したキノリン(165mL)の混合物を15分間窒素を用いて激しく脱気した。混合物を急速に還流温度とし、還流を15分間行なう間、不活性雰囲気を維持し、次に室温まで冷却した。冷却された溶液を1N水性塩酸に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N水性塩酸で洗浄し、分離させ、硫酸ナトリウム上で乾燥し、セライトで濾過し、減圧下に濃縮した。得られた油状物をトルエン中5%ヘキサンを用いてフラッシュクロマトグラフィに付し、45%収率で粘稠な油状物を得た

-32-

Ds, 1H)、7.25-6.6(m, 9H)、3.95(s, 2H); IR(混合物)3539; 質量スペクトル(CI)224

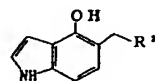
元素分析値: C, H, N, O

理論値: C 80.69 H 5.87 N 6.27

実測値: C 80.7 H 5.82 N 6.18

実施例2の方法を用いて製造される代表的化合物を表2に示す。

表 2



実施例	R'	収率	融点(℃)
2a	Ph	84%	132-134
2b	4-F-Ph		
2c	3-CH ₃ -Ph		

実施例 3

1-エチル-4-ヒドロキシ-5-フェニルメチルインドール(式(I)); X=NC₂H₅, R'=H、

R³ = フェニル)

パート A

4-ベンジルオキシ-5-フェニルメチル (N, エチル) インドール

テトラヒドロフラン (THF) (10ml) 中実施例 2 の部分 E の生成物 (1.75g, 0.0055 モル) の溶液を -5℃ の水素化ナトリウム (0.17g, 0.0072 モル) 懸濁液に滴下して添加した。混合物を室温で 30 分間攪拌し、次に THF (10ml) 中ヨウ化エチル (0.67ml, 0.0083 モル) の溶液に滴下して添加した。形成した溶液を室温下 18 時間 45℃ で攪拌した。溶液を水に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和水性塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残存物を 2 回のフラツシクロマトグラフィーに付し、まずヘキサン中 20% 酢酸エチル、次にトルエンで溶離した。標題化合物 (1.6g, 83%) を無色透

明油状物として得た。

NMR(CDCl₃) 7.5-6.9(m, 13H)、6.55(d, 1H)、5.15(s, 2H)、4.2-4.0(m, 4H)、1.45(t, 3H); 質量スペクトル 342

パート B

1-エチル-4-ヒドロキシ-5-フェニルメチルインドール

10% Pd/C (0.25g) およびパート A の生成物 (1.6g, 0.0046 モル) を含有する THF (50ml) の溶液を 42 時間 45 psi (3.1 × 10⁵ Pa) の水素ゲージ圧下で水素添加した。溶液をセライトで濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残存物を、トルエンを溶離剤とするフラツシクロマトグラフィーに付した。標題化合物 (0.7g, 60%) を茶色の油状物として得た。

NMR(DMSO) 9.0(ブロード s, 1H)、7.35-7.05(m, 6H)、6.85(s, 2H)、6.6(d, 1H)、4.1(q, 2H)、3.95(s, 2H)、1.3(t, 3H); 質量スペクトル (CI) 252

-35-

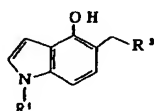
元素分析値: C₁₇H₁₇ON

理論値: C 81.24 H 6.82 N 5.57

実測値: C 80.89 H 7.00 N 5.43

実施例 3 の方法を用いて製造される代表的な化合物を表 3 に示す。

表 3



実施例	R ¹	R ³	収 率	融点(°C)
3a	C ₂ H ₅	Ph	60%	(油状物)
3b	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Ph		

実施例 4

1-メチル-4-アセトキシ-5-フェニルメチルインドール (式 I); X = NCH₃、R² = COCH₃、R³ = フェニル) の製造

ビリジン (40ml) 中実施例 1 a の生成物 (4.25g、

0.018 モル) の溶液を無水酢酸 (2.74g, 0.027 モル) で 0℃ で処理した。混合物を室温まで戻し、18 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、洗液が酸性となるまで 1 N 塩酸で洗浄することによりビリジンを除去した。次に有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた油状物をヘキサン中 20% 酢酸エチルを用いたフラツシクロマトグラフィーに付し、定量的な収率で粘稠な油状物を得たが、これは徐々に固化した。1-クロロブタン/ヘキサンから再結晶させて、白色針状物として標題化合物 (2.9g, 58%) を得た。融点 56 ~ 58℃

NMR(CDCl₃) 7.4-7.2(m, 6H)、7.03(m, 2H)、6.28(d, J=3, 1H)、4.00(s, 2H)、3.23(s, 3H)、2.30(s, 3H); IR(混合物) 1752; 質量スペクトル (CI) 280

元素分析値: C₁₈H₁₇NO₂

-37-

-732-

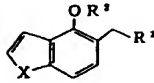
-38-

理論値: C 77.39 H 6.14 N 5.01

実測値: C 77.41 H 6.14 N 4.96

実施例 4 の方法を用いて製造される代表的化合物を表 4 に示す。

表 4



実施例	X	R²	R³	収率(%)	融点(°C)
6a	NCH₃	COCH₃	Ph	58	56-58°
6b	NCH₃	COCH₃	2-thienyl	32	84-86°
6c	NCH₃	COCH₃	4-CH₃O-Ph	100	(油状物)
6d	NCH₃	COCH₃	3,4-(CH₃O)₂-Ph	64	92-94°
6e	NCH₃	COCH₃	4-CH₃-Ph	88	(油状物)
6f	NCH₃	COCH₃	3,4-(OCH₃O)-Ph	62	112-113°
6g	S	COCH₃	Ph		
6h	O	COCH₃	Ph		
6i	NCH₃	COCH₂CH₃	Ph		
6j	NCH₃	COOCH₃	Ph		
6k	NH	COCH₃	Ph	87	(油状物)
6l	NCH₂CH₃	COCH₃	Ph	89	69-71°

-39-

果などのような知られた要因に応じて変化する。通常は活性成分の 1 日当たり用量は約 0.1~100 ミリグラム/kg 体重である。普通は 0.5~50、好ましくは 1~25mg/kg/日を 1 日に 1~6 回に分けて与えるか、または徐放性形態で与えるのが、所望の結果を得るのに有効である。

内用薬として投与するのに適する組成物（投与形態）は、活性成分約 1~約 500mg/単位を含有する。これらの薬学的組成物においては、活性成分は通常組成物の総重量を基にして約 0.5~95重量%の量で存在する。

活性成分はカプセル、錠剤および粉末のような固体投与形態、または、エリキシル、シロップおよび懸濁液のような液体投与形態として、経口投与できる。また、滅菌液体投与形態として非経腸的に投与することもできる。また、鼻用スプレーまたは肺吸入剤の形態で吸入により投与することもできる。さらにまた、軟こう、

-41-

薬学的組成物

本発明の化合物は、リユーマチ様関節炎、変型性関節炎、乾癬、接触性皮膚炎、アレルギー、喘息、および気管支炎を含むがこれらに限定されない炎症を、哺乳類の身体における薬剤作用部位への活性薬剤の接触をもたらすようないずれかの手段により治療するために投与できる。これらは個々の治療薬として、または、治療薬の組み合わせとして、薬品に関わる使用法として用いることのできるいずれかの従来の手段により投与できる。これらは単独でも投与できるが、一般的には選択された投与経路および標準的な薬学上の慣行に基づいて選択された薬学的担体とともに投与する。

投与量は当然ながら特定の薬剤の薬学的特性およびその投与の方法および経路；投与対象の年齢、健康状態および体重；症状の性質および範囲、併用療法の種類、治療頻度、所望の効

-40-

クリーム、ゲル、ペースト、ローション、スプレー、エアロゾル、リボソームまたはパッチとして局所投与できる。活性成分を投与するのに用いる投与形態は通常適当な担体、希釈剤、保存料または他の賦形剤を含有し、これら添加物についてはこの分野の標準的参考文献である Remington's Pharmaceutical Sciences, A.Osol に記載されている。

ゼラチンカプセルは活性成分、および、乳糖、スクロース、マンニトール、澱粉、セルロース誘導体、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸等のような粉末担体を含有する。同様の希釈剤を用いて圧縮錠剤および粉剤を調製できる。錠剤およびカプセルは共に、長時間に渡り薬品の継続的な放出を行なうために、徐放性製品に調製することができる。圧縮錠剤は砂糖コーティングまたは膜コーティングを施すことにより、不快な味をマスキングしたり、環境から錠剤を

-733-

-42-

保護することができ、また、腸溶性コーティングを施して胃腸管内における選択的な崩壊を行なうことができる。

経口投与用の液体剤型は患者の許容性を増進するために着色料およびフレーバーを含有できる。

一般的に、水、適当な油、生理食塩水、水性デキストロース（グルコース）、および関連する糖溶液、および、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコールのようなグリコール類が非経腸溶液のための適当な担体である。非経腸投与のための溶液は活性成分、適当な安定化剤、および必要な場合は緩衝物質を含有する。重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、またはアスコルビン酸のような抗酸化剤は、単独または組み合わせて、適当な安定化剤として用いられる。クエン酸およびその塩およびナトリウムEDTAも使用してよい。さらに、非経腸溶液は、

塩化ベンザルコニウム、メチルーまたはプロピルパラベン、および、クロロブタノールのような保存料も含有できる。

局所用の軟こう、クリーム、ゲルおよびペーストは、ワックス、パラフィン、澱粉、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、動物性および植物性の脂肪、タルクおよび酸化亜鉛のような希釈剤、およびこれらまたは他の希釈剤の混合物を含有できる。局所用の溶液および乳液は、例えば、溶媒、可溶化剤、および乳化剤のような慣用的な希釈剤（界面活性剤の存在下を除き、分子量200未満の溶媒を除く）を含有でき；特定の例としては、水、エタノール、イソプロパノール、炭酸エチル、ベンジルアルコール、プロピレングリコール、油、グリセロール、および、ソルビトールの脂肪酸エステルまたはこれらの混合物が挙げられる。

粉剤およびスプレーは乳糖、タルク、ケイ酸、

43-

水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム、およびポリアミド粉末またはこれらの物質の混合物のような通常の希釈剤を含有できる。エアロゾルスプレーは通常の高圧ガスを含有できる。リポソームは活性成分を配合できるような脂質二重層を形成する動物性または植物性の脂肪のような物質から形成できる。

パッチは、ポリアクリルアミドのようなマトリックス、および、物質が皮膚に供給される速度を制御するための適当な重合体より形成された半透膜から作成できる。

本発明の化合物の投与のために用いることのできる薬学的組成物を以下に示す。

カプセル：粉末活性成分50mg、乳糖175mg、タルク24mg、ステアリン酸マグネシウム6mgを各々の標準スピースハードゼラチンカプセルに充填することにより、多量の単位カプセルを調製する。

-44-

ソフトゼラチンカプセル：大豆油中の活性成分の混合物を調製し、ゼラチン中に陽置換ポンプで注入し、活性成分50mgを含むソフトゼラチンカプセルを形成する。カプセルは石油エーテルで洗浄し、乾燥する。

錠剤：投与単位が、活性成分50mg、ステアリン酸マグネシウム6mg、微結晶セルロース70mg、コーンスターチ11mg、および乳糖225mgとなるように従来の方法を用いて多量の錠剤を調製する。口あたりを好くしたり、または、吸収を遅延させるために、適切なコーティングを適用してよい。

懸濁液：各5mlが、細密分割活性成分25mg、カルボキシメチルセルロースナトリウム200mg、安息香酸ナトリウム5mg、ソルビトール溶液1.0g (USP)およびバニリン0.025mgを含有するように経口投与用水性懸濁液を調製する。

注射液：プロピレングリコールおよび水10体積

%中活性成分1.5重量%を撈拌することにより、注射投与に適する非経腸用組成物を調製する。溶液は常法に従って滅菌する。

鼻用スプレー：各1mlが、活性成分10mg、メチルパラベン1.8mg、プロピルパラベン0.2mgおよびメチルセルロース10mgを含有するように水溶液を調製する。溶液を1ml容のバイアルに分注する。

肺吸入剤：活性成分の最終濃度が10mg/容器となり、そして容器中のポリソルベート80の最終濃度が1重量%となるように、ポリソルベート80中の活性成分の均質な混合物を調製する。混合物を各カンに分注し、弁をカンに取り付け、そして、ジクロロテトラフルオロエタン必要量を加圧下に加える。

軟こう：70℃において、白色ワセリン48重量%、液体ワセリン10%、グリセロールモノステアレート8%、イソプロピルミリステート3%およ

びラノリン20%の混合物に、活性成分を添加する。十分に混合した後、重亜硫酸アセトンナトリウムを含有する水中のメチルパラベンおよびプロピルパラベンの混溶液を、各パラベンの最終濃度が0.15%で、水の最終濃度が8%で、重亜硫酸アセトンナトリウムの最終濃度が0.5%となるように添加する。室温に達するまで混合物を撈拌する。

使用

本発明の化合物は酵素源としてラット好塩基性白血病(RBL-1)細胞を用いたin vitroの試験系において5-リボキシゲナーゼを阻害することが示された。試験方法はJokschik等の開発した方法の変法を用いた。(*「Prostaglandins」*, (1978), 16, 733; *「Biochem. Biophys. Res. Commun.」*, (1980), 95, 103; *「Biochem. Biophys. Res. Commun.」*, (1981), 102, 624)。

ホモゲナイズしたRBL-1細胞の10,000G上澄み

47-

を5分間pH7.0のリン酸塩緩衝液中、被験物質とともにインキュベートした。14C-アラキドン酸を添加して反応を開始し、2分間37℃で反応を継続させた。ドライアイス/エタノールスラリー中で凍結させることにより反応を停止し、シリカゲルカラム上で、基質と5-リボキシゲナーゼ生成物を分離した。生成された個々のリボキシゲナーゼ生成物の量を測定し、パーセント阻害を計算した。

本発明の選択された化合物の5-リボキシゲナーゼ阻害活性を表5に示す。

表 5	
実施例	5-リボキシゲナーゼ IC ₅₀ , μM
1a	0.056
1b	0.13
1c	0.40
1d	0.042
6a	0.42

-49-

-48-

本発明の化合物はアラキドン酸誘発耳浮腫を抑制することがわかった。この検定試験は乾癬のような皮膚疾患の治療における特定の使用を示している。また、この検定試験は本発明の化合物によりもたらされたロイコトリエンの減少を示しており、そして、病理過程にロイコトリエン生成が関与する他の疾患に対するこれらの化合物の使用も示している。

検定方法はYoung等(*「J. Invest. Dermatol.」* (1983), 80, 48)の方法の変法である。アラキドン酸1mgをアセトン溶液としてCF1マウスの耳介の内側の表面に適用した。アセトンに溶解した被験化合物は、アラキドン酸による刺激を行なう直前に耳に適用した。刺激の1時間後、生検用パンチで耳から6mm円板状検体を取り、重量を測定した。結果は被験化合物の非存在下で起こる腫張のパーセント抑制として測定した。

アラキドン酸耳浮腫検定における本発明の選

択された化合物の活性を表 6 に示す。

表 6	
実施例	100 μ g/耳における、アラ キドン酸耳浮腫%抑制
1a	74
1b	53
1c	42
1d	41
1e	64
1g	54
6a	72
6b	54
6c	72

特許出願人 イー・アイ・デュボン・ド・ネモ
アース・アンド・コンパニー

代理人 弁理士 高 木 千 嘉

外 2 名



第 1 頁の続き

⑤Int. Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号
A 61 K 31/38		
31/40	A B E	7475-4C
C 07 D 307/79		7822-4C
333/54		7822-4C
401/06	2 0 9	7451-4C
405/06		9051-4C
407/06		9051-4C
409/06	2 0 9	9051-4C
		9051-4C

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.